Aus dem Physiologischen Institut, Lehrstuhl II
der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. J. Haase

Die Wirkungen des Oxotremorins auf die Entladungsfrequenz primärer Muskelspindelafferenzen und auf den Dehnungsreflex des Musculus triceps surae der Katze

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Klaus Fackler

1979

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543910_0082

Aus dem Physiologischen Institut, Lehrstuhl II
der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. J. Haase

Die Wirkungen des Oxotremorins auf die Entladungsfrequenz primärer Muskelspindelafferenzen und auf den Dehnungsreflex des Musculus triceps surae der Katze

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Klaus Fackler

1979

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan: Prof. Dr. Krüskemper

gez.:

I. Berichterstatter: Prof. Dr. Haase

gez.:

II. Berichterstatter: Prof. Dr. Böttger

gez.:

Inhaltsangabe

	Seite
1. Einleitung	1
2. Methoden	7
2. 1. Anästhesie und Dezerebrierung	7
2. 2. Spezielle Präparation	7
2. 3. Isolierung und Identifizierung von Ia - Afferenzen	9
2. 4. Allgemeine Versuchsanordnung	10
2. 5. Versuchsablauf	12
2. 6. Infusion resp. Injektion von Oxotremorin	13
2. 7. Auswertung	14
2. 8. Der Reflexbogen	15
3. Ergebnisse	18
3. 1. Entladungsfrequenz der Ia - Afferenzen und Muskelkraft im intakten Reflexbogen nach Oxotremorin - Infusion	18
3. 1. 1. Entladungsfrequenz der Ia - Afferenzen	18
3. 1. 2. Muskelkraft	20
3. 1. 3. Zusammenhang zwischen Spindelentladung	23
3. 1. 4. Faszikuläre Zuckungen des Muskels	25
3. 2. Entladungsfrequenz der Ia - Afferenzen und Muskelkraft im Nerv - Muskel - Präparat nach intraarterieller Oxotremorin - Injektion	27

Seite

4. Diskussion 30

5. Zusammenfassung 34

6. Anhang 35

7. Literaturverzeichnis 40

1. Einleitung

Das Parkinson - Syndrom ist durch drei Symptome ausgezeichnet: Akinese, Rigor und - nicht obligat - Tremor. Zum Verständnis des Krankheitsbildes geht man heute von der sehr vereinfachten, aber ergiebigen Annahme aus, daß ein normalerweise labiles Gleichgewicht zwischen hemmenden dopaminergen und erregenden cholinergen Einflüssen auf das Strio - Pallidum durch Läsionen in der Substantia nigra gestört ist und zwar zu Ungunsten der dopaminergen Seite (Barbeau, 1962, 1966; Barbeau u. Mc Dowell, 1970; Hassler, 1972). Diese sogenannte Barbeau - Hypothese zeigt die Abb. 1 in schematischer Form.

Für die Analyse der dem Morbus Parkinson zugrundeliegenden pathophysiologischen und pathobiochemischen Prozesse sind tierexperimentelle Parkinson - Modelle unentbehrlich, selbst dann, wenn die Schlußfolgerungen aus dem Tierexperiment nicht in toto auf den echten Parkinsonismus des Menschen übertragen

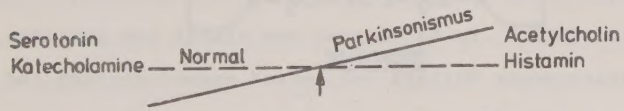
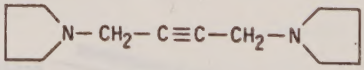


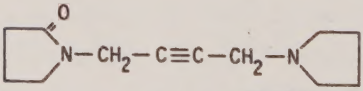
Abb. 1: Barbeaus Hypothese

Es besteht ein Gleichgewicht zwischen Serotonin und Katecholaminen auf der einen Seite, Acetylcholin und Histamin auf der anderen Seite (gestrichelte Linie).
Parkinsonismus ist Ausdruck eines Ungleichgewichtes (ausgezogene Linie), wobei Acetylcholin und Histamin überwiegen.

werden können. Unter den Substanzen, die im Tierexperiment ein dem klinischen Bild ähnliches Parkinson - Syndrom hervorrufen, steht neben dem Reserpin, das die Konzentration von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin im Zentralnervensystem herabsetzt (Ref. bei Klawans, 1968; Calne, 1970) das Oxotremorin - der aktiver Metabolit des Tremorins - mit an erster Stelle (Abb. 2). Über die bisher bekannt gewordenen Wirkungen des Tremorins resp. Oxotremorins wird im Anhang zu dieser Arbeit (S. 33) berichtet. Hier genügt es hervorzuheben, daß Oxotremorin z. B. die Konzentration von Acetylcholin im Gehirn erhöht (Holmstedt et al., 1963; Holmstedt u. Lundgren, 1964; Ganguly u. Saha, 1969; Cox u. Potkonjak, 1970; Nordberg, 1977), an der motorischen Endplatte die Freisetzung von Acetylcholin steigert (Elmquist u. McIsaac, 1966; Ganguly u. Chaudhuri, 1970) und insgesamt den cholinergen Synapsen ein solches Übergewicht verschafft, daß im Tierexperiment Symptome auftreten, die dem Parkinsonismus sehr ähnlich sind.



TREMORINE



OXOTREMORINE

Abb. 2: Strukturformeln von Tremorin (1,4 - dipyrrolidino - 2 - butyne) und Oxotremorin (1 (2 - oxopyrrolidono) - 4 - pyrrolidono - butyne - 2)

Die unter Tremorin resp. Oxotremorin auftretenden motorischen Störungen sind nicht etwa Lähmungen, sondern - analog dem Parkinsonismus - Überschußphänomene, die der Skelettmuskulatur nur durch den motorischen Vollzugsapparat des Rückenmarks aufgeprägt werden können. Obwohl dieser Gesichtspunkt eigentlich gar nicht übersehen werden kann, gibt es doch nur wenige Arbeiten, die der Frage nachgegangen sind, wie sich die durch Oxotremorin induzierten Störungen in der Spinalmotorik äußern. Während Chalmers u. Yim (1963) berichteten, daß der monosynaptische Reflex des spinalisierten Hundes unter Tremorin entweder kleiner wird oder unverändert bleibt, teilten Jurna et al. (1970) mit, daß Tremorin und Oxotremorin die reflektorische Aktivität der Alpha - Motoneurone und die spontane Aktivität der Gamma - Motoneurone bei Ratten steigert. Abgesehen davon, daß die von Jurna et al. vorgelegten Originalregistrierungen kaum zwischen Alpha - und Gamma - Aktivität unterscheiden lassen, bleibt unklar, ob die Autoren die reflektorischen Entladungen der Motoneurone durch elektrische Reizung intakter oder durchtrennter Dorsalwurzeln auslösten. Wie wichtig dieser Gesichtspunkt ist, geht aus der Arbeit von Ganguly et al. (1976) hervor: Wenn bei dezerebrierten Katzen der Einfluß segmentaler propriozeptiver Afferenzen auf die Motoneurone infolge Deafferentierung ausgeschaltet ist, dann nimmt unter Oxotremorin die Entladungsfrequenz funktionell isolierter Alpha - Motoneurone bei konstanter elektrischer Dorsalwurzelreizung ab, weil Oxotremorin - wahrscheinlich über muskarinartige Membranrezeptoren der Renshaw - Zellen - die evozierte und

spontane Aktivität dieser inhibitorischen Interneurone und damit die recurrente Hemmung der Alpha - Motoneurone steigert.

Auf die Bedeutung der Dorsalwurzeln beim Parkinsonismus machte von klinischer Seite zuerst Foerster (1911) aufmerksam. Er vermutete, daß eine Durchschneidung der Dorsalwurzeln das Krankheitsbild verbessern könnte. Pollock u. Davis (1930) stellten später tatsächlich bei einem Fall von postenzephalitischem Parkinsonismus fest, daß der Rigor nach Deafferentierung abnahm. Zu einem ähnlichen Resultat war bereits Walshe (1924) gekommen, der den günstigen Einfluß von Procain auf den Rigor als das Ergebnis einer pharmakologischen Deafferentierung betrachtete.

Matthews u. Rushworth (1956a, 1956b; 1958) fanden im Tierexperiment, daß Procain - auf den Muskelnerven aufgebracht - die Entladungsfrequenz primärer Spindelafferenzen bei Muskelextension schnell senkt. Da sowohl dicke Afferenzen als auch Efferenzen der Lokalanästhesie ziemlich gut widerstanden, interpretieren die Autoren die Abnahme der Entladungsfrequenz als Folge einer selektiven Lokalanästhesie fusimotorischer Nervenfasern. Rushworth (1960, 1961, 1964) bestätigte und erweiterte die frühen Beobachtungen von Walshe (1924) über die Procainwirkung beim Parkinsonismus, aber mehr unter dem Gesichtspunkt einer selektiven Gamma - Faserblockade als unter dem einer Deafferentierung. Seine Schlußfolgerung war "that much of the disordered motor function of Parkinsonism is due to an overactivation of the gamma system, particularly on the tonic stretch reflex ...

overactivation of the gamma system produces oversensitization of muscle spindles to stretch and this results in rigidity" (Rushworth, 1961).

Vor diesem Hintergrund versucht die vorliegende Arbeit die Frage zu beantworten, ob sich unter Oxotremorin die Aktivität in der Gamma - Spindelschleife ändert und wie sich Änderungen auf den tonischen Dehnungsreflex auswirken. Dabei werden zwei Annahmen gemacht, nämlich erstens, daß Oxotremorin die Impulsübertragung an allen cholinergen Synapsen fördert und zweitens, daß die intrafusale neuromuskuläre Impulsübertragung cholinerg ist. Beide Annahmen sind durch die in der Literatur herrschende Einmütigkeit gut gestützt; wobei allerdings betont werden muß, daß es zwar keinen Beweis für eine cholinerge Transmission an der intrafusalen Muskulatur gibt, aber alle Resultate mit dieser Annahme im Einklang stehen: Am Übergang zwischen fusimotorischen Nervenendigungen und intrafusaler Muskulatur kommt Cholinesterase vor; die Impulsübertragung wird durch extrafusal blockierende Anticholinergika verhindert und durch Anticholinesterasen gefördert, die ihrerseits den Curare - Block antagonisieren (Ref. bei Smith, 1963).

Die eigene Erwartung ging dahin, daß Oxotremorin die intrafusale neuromuskuläre Impulsübertragung fördert, so daß es zu einem Aktivierungsanstieg in primären Spindelafferenzen kommt. Ein stärkerer Impulseinstrom aus diesen Afferenzen ins Rückenmark müßte dann eigentlich den tonischen Dehnungsreflex der Extensoren begünstigen.

Bei der Versuchsplanung wurde von folgenden Überlegungen ausgegangen: Die fusimotorische Aktivierung der Muskelspindeln läßt sich im Netto - Effekt an der Entladungsfrequenz ihrer primären Spindelafferenzen bei Extension des Muskels auf verschiedene Längen ablesen. Die Stärke der fusimotorischen Aktivierung drückt sich als Bias aus, d. i. jene Muskelverkürzung in Millimetern, welche die Entladungsfrequenz der Gamma-innervierten Sprudel auf die Entladungsfrequenz der nicht innervierten Spindel bei Ausgangslänge reduziert (Eldred, Granit u. Merton, 1953). Die Präparate sollten demnach zunächst eine intakte motorische Innervation haben, die erst nach vollständiger Registrierung der Oxotremorineffekte zu unterbrechen war, um einerseits das Ausmaß der Biasierung und andererseits den Betrag an reflektorischer Kraft in der Spannung des Muskels erfassen zu können. Die Registrierung tonischer Dehnungsreflexe setzt außerdem voraus, daß die Dorsalwurzeln bis auf jenes Filament, das die Indikatorspindel enthält, intakt sind und daß durch möglichst sorgfältige intercolliculäre Dezerebrierung die Erregbarkeit der Alpha - und Gamma - Motoneurone gefördert wird.

2. Methoden

2. 1. Anästhesie und Dezerebrierung

Die Experimente wurden an 16 Katzen durchgeführt.

Nach einer kurzen, einleitenden Ätheranästhesie atmeten die tracheotomierten Tiere während der Präparation ein N_2 - O_2 - Fluothane^R- Gemisch. Sofort nach der Dezerebrierung wurde die Narkose abgesetzt.

12 Katzen wurden bei abgebundenen Carotiden und nach sorgfältiger Abbindung der Arteria basilaris (zur Vermeidung von komprimierenden Hämatomen) möglichst intercollicular dezerebriert. Anschließend waren die Tiere für die gesamte Versuchsdauer anästhetikumfrei.

Die Messungen begannen frühestens eineinhalb bis zwei Stunden nach der Dezerebrierung, d. h. zu einer Zeit, in der die Anästhesie weitgehend abgeklungen war.

Weitere vier Katzen wurden nicht dezerebriert. Sie erhielten eine Narkose mit Pentobarbital (Nembutal^R, Abbott) intravenös. Die Gabe erfolgte in kleinen Einzeldosen von 5 - 10 mg/kg, die bei Nachlassen der Narkosewirkung wiederholt wurden.

2. 2. Spezielle Präparation

Zur fortlaufenden Registrierung des Blutdruckes wurde in die rechte Arteria carotis communis ein mit Natriumheparinat (Liquemin^R, Roche) gefüllter Polyäthylenschlauch eingeführt,

der mit einem mechano - elektrischen Wandler verbunden war. Versuche, bei denen der Blutdruck unter 80 mmHg (10,64 KPa) sank, fanden keine Berücksichtigung.

Das Rückenmark wurde vom Lumbalsegment L_4 bis zum Sakralsegment S_2 freigelegt, indem der Wirbelkanal und die Dura mater von dorsal her eröffnet wurden. Das Rückenmark wurde mit angewärmten Paraffinum liquidum überschichtet. Die Temperatur konnte mit Infrarotstrahlern bei etwa 37°C konstant gehalten werden.

Bei vier Katzen wurden sowohl die Dorsal - als auch die Ventralwurzeln L_6 bis S_2 durchtrennt; sonst wurden alle Versuche mit weitgehend intakten Rückenmarkswurzeln durchgeführt.

Alle Katzen waren in einem Gestell am Kopf, am Dornfortsatz L_4 und an beiden Trochanteren aufgehängt. Außerdem war die linke Hinterextremität an Knie - und Fußgelenk mit Hilfe von zwei eingedrehten Stahlstiften fixiert. Die rechte Hinterextremität wurde so vollständig wie möglich denerviert. Die Nerven der linken Hinterextremität (Versuchsseite) wurden ebenfalls durchschnitten resp. abgebunden, mit Ausnahme der beiden Nervi gastrocnemii, die in Höhe des Kniegelenkes freipräpariert und auf eine Platin - Reizelektrode gelegt wurden.

Der Musculus triceps surae wurde unter Vermeidung von Blutungen und Abkühlung sorgfältig möglichst weit freipräpariert. Die distal durchschnittene Sehne wurde mit einem Stahlhaken fest verbunden und an einem Kraftaufnehmer befestigt.

2. 3. Isolierung und Identifizierung von Ia - Afferenzen

Aus dem cranialen Anteil der Dorsalwurzel S_1 oder dem caudalen Anteil der Dorsalwurzel L_7 wurde ein dünnes Filament freipräpariert und rückenmarksnahe durchschnitten.

Dieses Filament wurde mit zugespitzten Uhrmacherpinzetten soweit aufgeteilt, bis nur noch auf Muskeldehnung empfindliche Aktionspotentiale mit konstanter Amplitude auftraten. Derart funktionell isolierte Afferenzen wurden während einer isometrischen Muskelzuckung des M. triceps surae nach Einzelreizung (0,2 ms Dauer) der Nn. gastr. identifiziert. Da die intrafusale Muskulatur einer Muskelspindel zu den Skelettmuskelfasern parallel liegt, tritt bei einer Spindelafferenz eine Entladungspause auf (Matthews, 1933), weil die extrafusale Kontraktion die Spindel entlastet (Abb. 3).

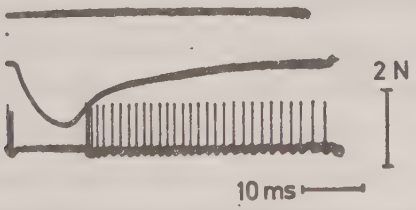


Abb. 3: Identifizierung einer Ia - Afferenz

Die untere Registrierung zeigt die Aktionspotentiale einer Ia - Afferenz. Während der in der mittleren Registrierung (Eichung: 2 N) dargestellten Kontraktion des M. triceps surae treten keine Aktionspotentiale auf (Spindelpause). Die obere Registrierung zeigt die Reizmarke (ganz links).

Spindelafferenzen werden als primäre oder sekundäre Endigungen aufgrund ihrer Leitungsgeschwindigkeit klassifiziert. Die Trennungslinie liegt bei 72 m/s (Hunt, 1954). Die afferente Leitungsgeschwindigkeit läßt sich aus der Latenzzeit des direkt durch den Einzelreiz ausgelösten Spitzenaktionspotentials am Dorsalwurzelfilament und dessen Entfernung von der Kathode der Reizelektrode an den Nn. gastr. errechnen.

2. 4. Allgemeine Versuchsanordnung

Die Versuchsanordnung umfaßte zwei Teile (Abb. 4). Der erste Teil betraf die Registrierung und Darstellung der Aktionspotentiale von Muskelspindelafferenzen. Die Aktionspotentiale wurden mit einer Platinelektrode monophasisch abgeleitet und über einen Vorverstärker auf einen Oszillographen (Tektronix 565) gegeben. Außerdem wurden mit einem Intervallmeßgerät (Mentor Spike Analyzer N - 750) die Intervalle zwischen aufeinanderfolgenden Aktionspotentialen auf einem Vierkanalschreiber (Gould, Brush 440) dargestellt.

Der zweite Teil der Versuchsanordnung betraf die Messungen am M. triceps surae. Der Schlitten einer hydraulischen Ziehmaschine dehnte den Muskel rampenförmig mit einer Geschwindigkeit von 25 mm/s. Ein Wegaufnehmer zeigte die Position des Schlittens und damit die Muskellänge an. Der auf der Ziehmaschine montierte Kraftaufnehmer bestand aus einer 2,2 mm dicken Blattfeder mit aufgeklebten Dehnungsmeßstreifen. Die Dehnungsmeßstreifen waren mit einer Meßbrücke (Hottinger Meßtechnik) verbunden, deren Ausgangssignal auf

den Oszilloqraphenverstärker und zusätzlich auf den Vierkanalschreiber gegeben wurde. Parallel dazu wurden auf dem Oszillographen Reiz - und Zeitmarken und auf dem Vierkanalschreiber der systolische und diastolische Blutdruck aufgezeichnet.

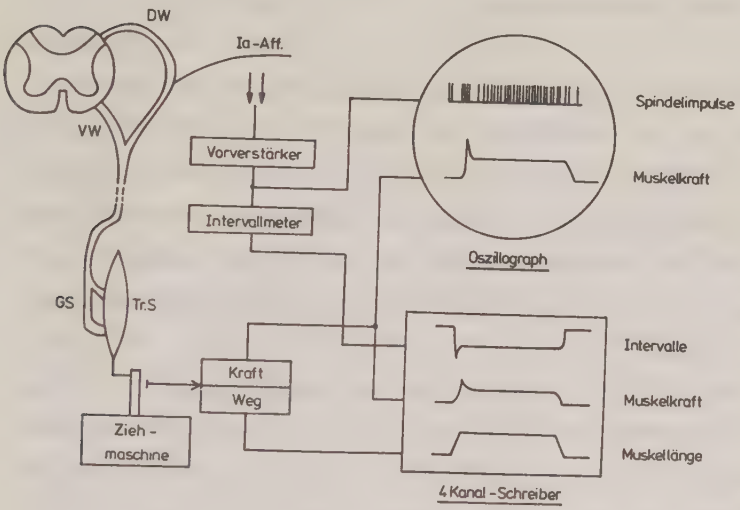


Abb. 4: Allgemeine Versuchsanordnung

Erläuterungen im Text. Abkürzungen:
DW: Dorsalwurzel
VW: Ventralwurzel
GS: Nervus gastrocnemius
Tr.S: Musculus triceps surae
Ia - Aff.: Ia - Afferenz

2. 5. Versuchsablauf

Der Muskel wurde vor Versuchsbeginn soweit vorgedehnt, daß er eine Kraft von 0,2 N entwickelte. Dieser Wert ("Nullänge") wurde ständig kontrolliert und eventuelle Abweichungen korrigiert.

Nach Identifizierung einer Ia - Afferenz wurden mindestens zwei Kontrollmeßreihen durchgeführt. Eine Meßreihe bestand aus jeweils 15 Sekunden langen Dehnungen meistens auf 3, 6, 9 und 12 mm Muskellänge (seltener auf 2, 4, 6, 8 und 10 mm) von der Nullänge des Muskels ausgehend. Jede Dehnung endete mit dem Rücklauf der Ziehmaschine. Zwischen den einzelnen Dehnungsstufen war der Muskel zwei Minuten lang abgehängt; zusätzlich wurde er drei bis vier mal isotonisch kontrahiert.

Die Entladungen der Spindelendigungen während der Dehnungen wurden bei stehendem Oszillographenstrahl auf laufendem Film mit einer Filmgeschwindigkeit von 50 mm/s registriert.

Nach der Gabe von Oxotremorin, die im nächsten Abschnitt beschrieben wird, folgten wieder mindestens zwei Meßreihen in der dargestellten Weise.

Zum Schluß wurde noch eine Meßreihe nach Durchtrennung der Nn. gastr. bzw. der Ventralwurzeln durchgeführt, um die passive Muskelkraft zu ermitteln.

2. 6. Infusion resp. Injektion von Oxotremorin

Oxotremorin bewirkt bereits in kleinsten Dosen unter anderem einen sehr starken Blutdruckabfall (Ganguly u. Saha, 1972). Methylatropin, das die Blut - Hirn - Schranke nicht passieren kann, verhindert alle peripheren Wirkungen von Oxotremorin, ohne seine zentralen Effekte zu beeinflussen (George et al., 1962).

Durch Prämedikation der Katzen mit Methylatropin würden jedoch auch periphere Wirkungen von Oxotremorin auf die Muskelspindeln beeinflußt. Dies zeigten dann auch drei Vorversuche, bei denen die Prämedikation mit Methylatropin zwar die Verträglichkeit von Oxotremorin sehr verbesserte, aber keine gesicherte Interpretation der durch Oxotremorin hervorgerufenen Effekte zuließ. Da nicht geklärt werden konnte, ob sich Methylatropin auf die fusimotorische Impulsübertragung, die periphere Gefäßinnervation, die Spindeldurchblutung und damit auf deren Meßempfindlichkeit auswirkt, wurde von der Prämedikation abgesehen.

In neun Versuchen betrug die in 20 ml Plasmaexpander (Makrodex^{R}) aufgelöste Gesamtdosis 20 ug Oxotremorin - Sesquifumarat/kg Körpergewicht (George et al., 1962; Ganguly u. Chaudhuri, 1970). Sie wurde in variabler Geschwindigkeit mit einer Infusionspumpe in die Vena femoralis dextra durch einen Polyäthylenkatheter gegeben.

Die Katzen reagierten unterschiedlich stark auf die Infusion. Sobald der Blutdruck abfiel, wurde die Infusion vorübergehend unterbrochen, d. h. also, daß sie in kleinen

Schüben erfolgte und deshalb selbst in günstigsten Fällen mindestens eineinhalb Stunden dauerte.

In drei weiteren Versuchen wurde Oxotremorin in der kleineren Dosis von 1 - 5 ug/kg intraarteriell injiziert, um seine unmittelbare Wirkung auf die Entladungsfrequenz der Muskelspindeln und die Kraftentwicklung des M. triceps surae zu untersuchen. Bei diesen Versuchen kamen zwei Methoden zur Anwendung:

1. In die Arteria femoralis der Versuchsseite wurde eine gebogene Injektionskanüle eingestochen. Dabei trat keine nennenswerte Blutung auf und der Blutfluß war nicht beeinträchtigt.
2. In die Arteria femoralis der Gegenseite wurde ein mit Natriumheparinat gefüllter Polyäthylenkatheter bis zur Bifurcatio der Aorta abdominalis vorgeschoben. Auch hierbei war der Blutstrom in der Arteria abdominalis der Versuchsseite und damit in der Arteria femoralis nicht gestört.

Bei beiden Methoden war die Gesamtdosis von Oxotremorin in 2 ml Ringerlösung aufgelöst. Die Injektion erfolgte mit maximaler Geschwindigkeit.

2. 7. Auswertung

Im statischen Dehnungsteil wurden die auf Film registrierten Aktionspotentiale der Spindelafferenzen in der 10., 11. und 12. Sekunde, also nach eingetretender Adaptation gezählt und gemittelt. Die entsprechenden Werte der einzelnen

Meßreihen wurden ebenfalls gemittelt und die Standardabweichung errechnet.

Die Auswertung der gemessenen Muskelkraft erfolgte anhand des Registrierpapiers des Vierkanalschreibers. Dabei wurde die Kraft gewertet, die der Muskel in der 10. Sekunde nach Dehnungsbeginn aufwies. Entsprechende Werte der einzelnen Meßreihen wurden gemittelt und die Standardabweichung errechnet.

2. 8. Der Reflexbogen

Abb. 5 zeigt schematisch einen Reflexbogen. Dabei stellt

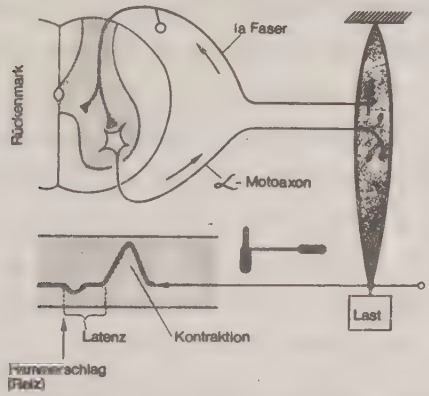


Abb. 5: Reflexbogen des monosynaptischen Dehnungsreflexes

Nähere Erläuterungen im Text. (Aus: Schmidt u. Thews, Physiologie des Menschen, 19. Auflage. Springer Verlag. 1977)

die Muskelspindel den Rezeptor und ihre Ia - Afferenz den afferenten Schenkel dar; das Alpha - Motoneuron mit seinem Axon sind zentrales Neuron und Efferenz; die von der Effe-

renz innervierten Muskelfasern sind schließlich der Effektor. Es gibt zwei Aspekte der zentralen Verschaltung dieses Reflexweges.

Eine flüchtige Verlängerung des Muskels z. B. durch leichten Hammerschlag auf den mit dem Muskel verbundenen Zeiger des Meßinstrumentes erregt die Muskelspindeln, worauf Aktionspotentiale über Ia - Afferenzen ins Rückenmark geleitet werden. Diese Afferenzen sind monosynaptisch mit den homonymen Alpha - Motoneuronen verbunden, deren überschwellige Depolarisation eine reflektorische Muskelzuckung bewirkt. Dies ist der monosynaptische oder phasische Dehnungsreflex, der auch "Sehnenreflex" heißt.

In den hier zu beschreibenden Experimenten wurde der Muskel nicht flüchtig, sondern etwa 15 Sekunden lang gedehnt, was einen ebenso langen Reiz für die Spindeln bedeutet. Der dadurch ausgelöste afferente Impulsstrom wirkt aber nicht nur monosynaptisch, sondern auch polysynaptisch über Interneurone auf die Alpha - Motoneurone ein und treibt sie zu tonischen Entladungen an. Dadurch entwickelt der Muskel solange reflektorische Kraft bis die Muskelspindeln infolge Entdehnung des Muskels wieder schweigen. Dies ist der polysynaptische oder tonische Dehnungsreflex, der die Körperhaltung im Schwerefeld der Erde sichert. Dieser Dehnungsreflexbogen wurde in den folgenden Versuchen an zwei Stellen untersucht: Zum ersten am Eingang, um die Entladungsfrequenzen der Spindelafferenzen zu erfassen, zum zweiten am Effektor, um die Kraftentwicklung des Muskels zu messen.

Bei den in Abschnitt 3. 1. besprochenen Versuchen waren

die Dorsal - und Ventralwurzeln intakt bis auf das Indikatorfilament, aus dem die Spindelafferenz isoliert wurde (siehe Abschnitt 2. 3.). Das bedeutet, daß einerseits die Reflexverschaltungen im Rückenmark weitgehend intakt waren, und daß andererseits der Impulsstrom aus dem Rückenmark in die Muskulatur nicht unterbrochen war. Im Abschnitt 3. 2. werden dagegen Resultate geschildert, die nach Durchtrennung der Ventral - und Dorsalwurzeln gewonnen wurden.

3. Ergebnisse

3. 1. Entladungsfrequenz der Ia - Afferenzen und Muskelkraft im intakten Reflexbogen nach Oxotremorin - Infusion

Es werden zuerst Ergebnisse geschildert, die sich auf die Entladungsfrequenz beziehen; danach Ergebnisse, welche die Muskelkraft betreffen. Anschließend werden beide im Zusammenhang betrachtet. Zum Schluß folgt die Besprechung zweier Experimente, bei denen im Muskel nach Oxotremorin - Infusion faszikuläre Zuckungen auftraten.

3. 1. 1. Entladungsfrequenz der Ia - Afferenzen

Abb. 6 zeigt ein besonders eindruckvolles Ergebnis. Nach der Infusion von Oxotremorin stieg die Frequenz der Ia - Afferenz, gemessen bei 6 mm Muskellänge, um mehr als 100 % an.

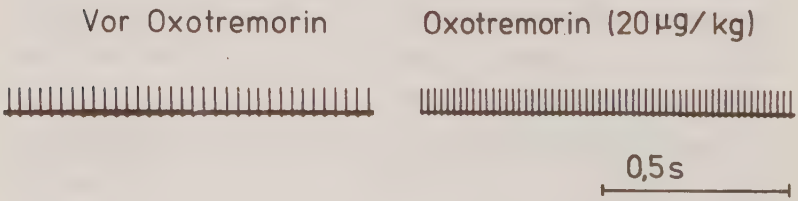


Abb. 6: Entladungsfrequenz einer Ia - Afferenz

Es sind die Entladungen während der 10. Sekunde nach Beginn der Dehnung auf 6 mm Muskellänge abgebildet. Vor Oxotremorin lag die Entladungsfrequenz bei 26 Hz, nach Oxotremorin stieg sie auf 58 Hz.

In vier anderen Versuchen ergaben sich bei der Muskellänge von 6 mm Frequenzerhöhungen im Bereich von 8 % bis 57 % gegenüber den Kontrollwerten.

Das Länge - Frequenz - Diagramm in Abb. 7 gibt einen vollständigen Versuchsablauf wieder. Man erkennt, daß die Oxotremorin - Infusion einen Frequenzanstieg der primären Spindelafferenz im gesamten Dehnungsbereich bewirkte. Die

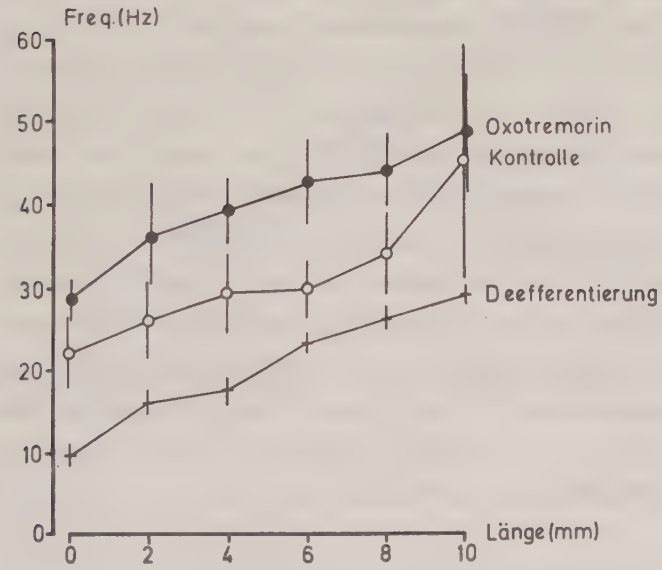


Abb. 7: Frequenz - Dehnungsbeziehung einer Ia - Afferenz aus dem M. triceps surae

Obere Kurve: Nach 20 ug Oxotremorin / kg
Mittlere Kurve: Kontrolle
Untere Kurve: Nach 20 ug Oxotremorin / kg und zusätzlicher Deefferentierung (Durchschneidung der Ventralwurzeln von L_6 bis S_2)
Die Kreise bzw. Kreuze stellen die Mittelwerte von zwei bis drei Messungen, die senkrechten Balken die Standardabweichungen dar.

Verschiebung der Kurve nach oben kann man in diesem Fall grob als Parallelverschiebung ansehen. In anderen Versuchen ergab sich nach der vollständigen Oxotremorin - Infusion entweder eine ähnliche Parallelverschiebung oder ein steilerer Kurvenverlauf als in der Kontrollperiode. Wichtig ist hier zunächst nur das Resultat, daß sich nach Oxotremorin in der Regel die Entladungsfrequenzen primärer Spindelafferenzen änderten: Meistens stiegen sie an und nur selten nahmen sie ab. Wenn allerdings die Muskelspindeln unter einem kräftigen Einfluß fusimotorischer Impulse standen, wie es bei intercolliculär dezerebrierten Katzen häufig der Fall ist (Übersicht bei Matthews, 1972), dann wurde eine Frequenzabnahme der primären Spindelafferenzen - trotz Oxotremorin - nach Durchschneidung der Ventralwurzeln erreicht. Das Resultat einer solchen Deefferentierung zeigt ebenfalls die Abb. 7. Aus ihr geht hervor, daß die Oxotremorinkurve nach Ausschaltung der gesamten skeleto- und fusimotorischen Innervation des Muskels unter die Kontrollwerte verschoben wurde. Dabei fällt auf, daß die Nullänge immer noch mit etwa 10 imp/s angezeigt wurde.

3. 1. 2. Muskelkraft

Die zweite Reihe der Resultate sollte klären, ob sich die reflektorische Kraftentwicklung des M. triceps surae nach einer Oxotremorin - Infusion ändert. Abb. 8 zeigt, daß sich die reflektorische Muskelkraft nach Oxotremorin deutlich erhöhte. Im gesamten Meßbereich von 2 mm bis 10 mm Muskel-

länge beträgt die Erhöhung etwa 1,3 N (Parallelverschiebung der Kurve nach oben). Daß es sich tatsächlich um eine Steigerung der reflektorischen Kraft handelte, erkennt man

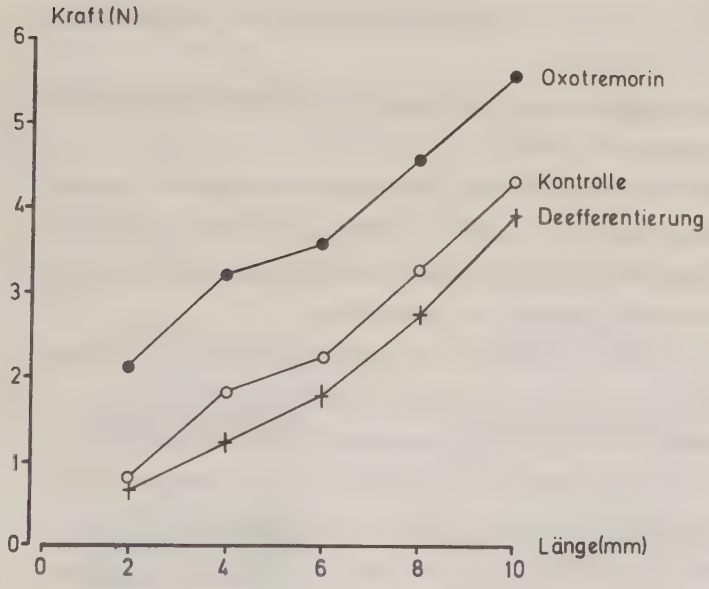


Abb. 8: Länge - Spannungs - Diagramm des M. triceps surae

Obere Kurve: Nach 20 ug Oxotremorin / kg
Mittlere Kurve: Kontrolle
Untere Kurve: Nach 20 ug Oxotremorin / kg und zusätzlicher Deefferentierung
Gemessen wurde die Muskelkraft während der zehnten Sekunde nach Beginn der Dehnung

daran, daß nach Deefferentierung die Oxotremorin - Kurve deutlich unter die Kontrolle sank. Dies war immer der Fall und auch zu erwarten, wenn Oxotremorin die reflektorische Muskelkraft erhöhte. Der Anstieg der reflektorischen Muskel-

kraft nach Oxotremorin - Infusion drückte sich nicht immer als Parallelverschiebung der Kraft - Dehnungskurve aus. In einigen Versuchen zeigte es sich, daß der reflektorische Kraftzuwachs bei großen Muskellängen größer war als bei kleinen, d. h. die Kurven verliefen nach der Oxotremorin - Infusion steiler.

In etwa der Hälfte der Versuche war keine Krafterhöhung nach Oxotremorin festzustellen. Hier zeigte sich nach Deefferentierung, daß alle Werte genau den Kontrollwerten glichen. Das bedeutet, daß der Muskel im Laufe des Versuchs nie aktive Kraft entwickelte. Die passive Kraft wurde durch Oxotremorin nicht verändert.

Die Gründe, weshalb einige Präparate während der Messungen keinen Dehnungsreflex entwickelten, sind vielfältig. Beim Aufsuchen des Probefilamentes für die Ableitung der Ia - Afferenzen könnten reflektorisch sehr wirksame Afferenzen der Durchtrennung zum Opfer gefallen sein. Es ist auch an die Schnittführung bei der Dezerebrierung zu denken. Erfolgt diese zum Beispiel nur 2 mm weiter rostral, so stellt sich keine Dezerebrierungsstarre ein, und mit ihrem Verlust verschwindet auch die gesteigerte Erregbarkeit im tonischen Dehnungsreflexbogen der Extensoren (Granit, 1969). Schließlich sind bereits kurze Blutdruckkrisen des Versuchstieres verantwortlich für den Verlust der Starre.

Als Beispiel soll der Verlauf eines Experimentes dienen: Nach der ersten Kontrollmeßreihe sank der Blutdruck der Katze für kurze Zeit ab. Der Verlust der Dezerebrierungsstarre

war die Folge. Die zweite Kontrollkurve lag weit unter der ersten. Der Muskel entwickelte bei 12 mm Länge nur ein Drittel der Kraft verglichen mit der ersten Kontrolle. Die Infusion von Oxotremorin und die Deefferentierung ergaben keine Änderung mehr zu der zweiten Kontrolle.

3. 1. 3 Zusammenhang zwischen Spindelentladung und Muskelkraft

Ein plausibler Zusammenhang zwischen den Entladungen primärer Spindelafferenzen und reflektorischer Muskelkraft der

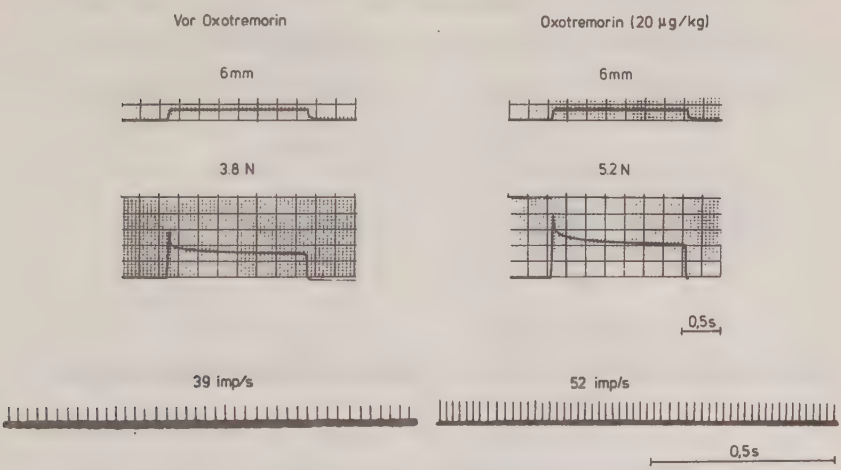


Abb. 9: Spannungsentwicklung des M. triceps surae und Entladungsfrequenz einer Ia - Afferenz

Links sind die Kontrollkurven, rechts die Ergebnisse nach Oxotremorin - Infusion dargestellt. In diesem Versuch zeigte sich bei der konstanten Muskellänge von 6 mm ein Anstieg der Muskelkraft um 1,4 N (37 %) bei gleichzeitigem Frequenzanstieg der Spindelafferenz um 13 Impulse (33 %). Muskelkraft und Entladungsfrequenz wurden in der zehnten Sekunde nach Beginn der Dehnung gemessen.

Extensoren scheint nur dann vorzuliegen, wenn nach Oxotremorin - Infusion einerseits die Frequenz der Ia - Afferenz anstieg und andererseits die reflektorische Kraft zunahm (Abb. 9). Das ist keineswegs immer der Fall gewesen. Es kam auch vor, daß zwar die Entladungsfrequenz der primären Spindelafferenzen anstieg, aber kein tonischer Dehnungsreflex - aus welchen Gründen auch immer - vorhanden war, so daß auch kein reflektorischer Kraftzuwachs registriert werden konnte (Abb. 10). Der umgekehrte Fall wurde

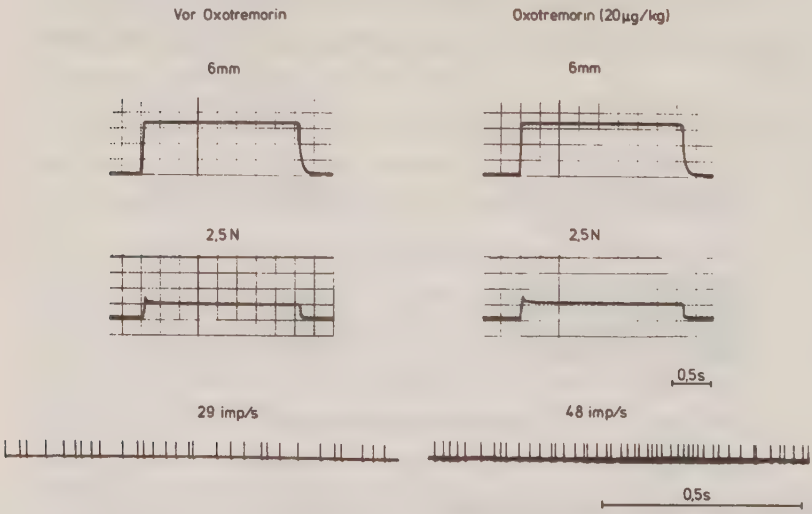


Abb. 10: Spannungsentwicklung des M. triceps surae und Entladungsfrequenz einer Ia - Afferenz

Links werden die Kontrollwerte, rechts die Werte nach Oxotremorin - Infusion dargestellt. Bei der konstanten Muskellänge von 6 mm zeigte sich in diesem Versuch keine Änderung der reflektorischen Muskelkraft. Die Frequenz erhöhte sich um 19 Impulse (66 %). Die Unregelmäßigkeit der Entladungsfolge deutet starke Gamma-Aktivität an.
Muskelkraft und Entladungsfrequenz wurden in der zehnten Sekunde nach Beginn der Dehnung gemessen.

auch beobachtet, daß nämlich die reflektorische Kraft nach Oxotremorin zunahm, aber nicht von einem Anstieg der Entladungsfrequenz der Ia - Afferenz begleitet war. Hierbei ist zu bedenken, daß die Muskelspindel je nach ihrer Lage im Wirtsmuskel mit zunehmender reflektorischer Kraft entlastet werden kann, so daß eine Frequenzsteigerung ihrer Ia - Afferenz ganz oder teilweise verdeckt wird.

3. 1. 4. Faszikuläre Zuckungen des Muskels

Zwei Experimente sind deswegen erwähnenswert, weil bei ihnen der Anstieg der Muskelspannung nach Oxotremorin - Infusion mit faszikulären Zuckungen des Muskels einherging. Ein Beispiel davon zeigt Abb. 11. Diese Zuckungen traten et-

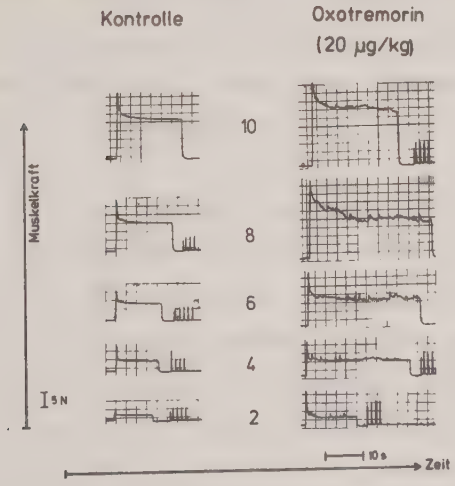


Abb. 11: Faszikuläre Zuckungen und Spannungsentwicklung des M. triceps surae

Links sind die Kontrollwerte, rechts die entsprechenden Ergebnisse nach Oxotremorin - Infusion abgebildet. Die Zahlen in der Mitte geben die Muskeldehnungen an (mm).

wa eine halbe Stunde nach Beginn der Oxotremorin - Infusion auf. Sie waren sowohl bei Nullänge als auch bei Muskeldehnung vorhanden und verschwanden nach Deefferentierung. Neben den faszikulären Zuckungen fällt die sehr gesteigerte initiale Kraftentwicklung auf. Nach den Dehnungen wurden isometrische Einzelzuckungen des Muskels elektrisch ausgelöst, die in den Diagrammen als Impulse erscheinen. Während der faszikulären Zuckungen traten in der Entladungsfolge der Ia - Afferenz Verdichtungen und Pausen auf (nicht abgebildet). Dieser Versuch zählt zu jenen, bei denen Oxotremorin eine Erhöhung der Muskelkraft bewirkte, wodurch die untersuchte Muskelspindel entlastet wurde.

3. 2. Entladungsfrequenz der Ia - Afferenzen und Muskelkraft im Nerv - Muskel - Präparat nach intraarterieller Oxotremorin - Injektion

Eine eindeutige Differenzierung zwischen systemischen und lokalen Wirkungen eines Pharmakons ist ohne ein geeignetes in vitro - Präparat nicht möglich. Für die Extremitätenmuskulatur der Säuger gibt es ein solches Präparat nicht. Um trotzdem zu einer näherungsweisen Einengung des Wirkortes von Oxotremorin zu kommen, wurden einige Experimente an Katzen durchgeführt, deren Tricepsmuskeln nach Ventral - und Dorsalwurzeldurchschneidungen keine Verbindung mehr zum Rückenmark, aber noch eine normale Durchblutung hatten. Oxotremorin (1 - 5 ug/kg) wurde muskelnah und intraarteriell so schnell wie möglich injiziert (Abschnitt 2. 5.), um eine rasche Anflutung im M. triceps surae zu erreichen. Um auch flüchtige Effekte zu erfassen, wurde der Muskel sofort nach der Injektion nur auf eine einzige, nämlich auf 6 mm Länge gedehnt.

Derartige vom Rückenmark isolierte Nerv - Muskel - Präparate antworteten auf die intraarterielle Oxotremorin - Injektion - mit einer Ausnahme - ebenfalls mit einem Anstieg der Entladungsfrequenz primärer Spindelafferenzen. Ein Experiment ist besonders erwähnenswert, weil hierbei auch die Muskelkraft sofort nach der Oxotremorin - Injektion anstieg, initial sogar auf das Dreifache des Kontrollwertes. Noch zehn Sekunden nach Dehnungsbeginn war die Kraft um 100 % größer als vor der Injektion. Zu diesem Zeitpunkt lag die

Entladungsfrequenz der Ia - Afferenz um 5 imp/s unter dem Kontrollwert. Nach 50 Sekunden hatte die Muskelkraft wieder den Kontrollwert erreicht und die Entladungsfrequenz der Spindelafferenz stieg mit sinkender Kraft an. Bei einer zweiten Muskeldehnung fünf Minuten nach Ende der Oxotremorin - Injektion zeigte sich bei unveränderter Spannung eine um 5 imp/s erhöhte Frequenz. Der Verlauf dieses Experimentes unterstützt die Anmerkung (S. 25), daß ein nach Oxotremorin einsetzender Kraftanstieg die intrafusale Muskulatur entlasten kann, wodurch die Impulsrate der Spindelfaser sinkt.

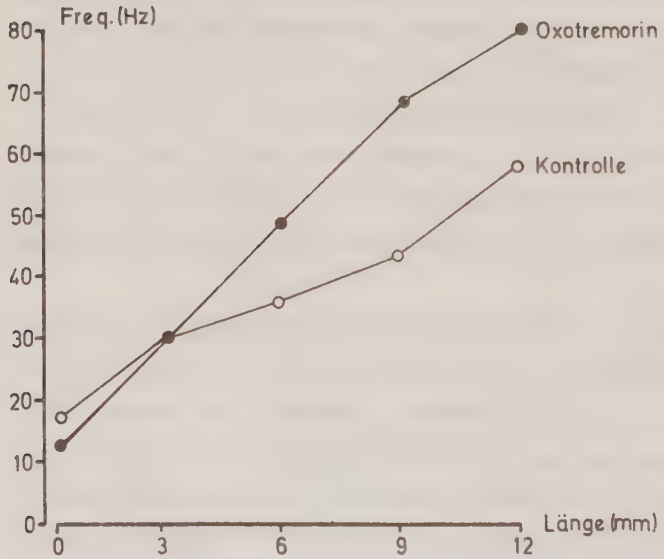


Abb. 12: Länge - Frequenz - Diagramm einer Ia - Afferenz aus dem M. triceps surae

Offene Kreise: Kontrollwerte
Geschlossene Kreise: Werte nach 20 ug Oxotremorin / kg iv.
Offene bzw. geschlossene Kreise sind jeweils die Mittelwerte aus zwei Messungen.

Um einen direkten Vergleich zu den Versuchen mit intaktem Reflexbogen zu haben, wurde ein zusätzliches Experiment durchgeführt, das nach Ablauf und Dosis genau diesen Versuchen entsprach (20 ug Oxotremorin / kg, 3 mm bis 12 mm Muskellänge, Oxotremorin - Infusion intravenös). Der einzige Unterschied bestand in der vollständigen Dorsal- und Ventralwurzeldurchschneidung. Es zeigte sich (Abb. 12), daß die Entladungsfrequenz der primären Muskelspindelafferenz nach intravenöser Oxotremorin - Infusion auch dann zunahm, wenn keine Verbindungen zum Rückenmark bestanden. In diesem Versuch änderte sich die Muskelkraft nach Oxotremorin nicht.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde zum ersten Mal nachgewiesen, daß die statische Entladungsfrequenz primärer Spindelafferenzen nach Infusion resp. Injektion von Oxotremorin in der Regel ansteigt. Das gilt sowohl für den mit dem Rückenmark verbundenen als auch für den isolierten M. triceps der Katze. Nachdem dieses Resultat in einer vorläufigen Mitteilung veröffentlicht worden war (Fackler et al., 1977), fanden auch Ganguly et al. (1978) am isolierten Nervus phrenicus - Zwerchfell - Präparat der Ratte, daß Oxotremorin die Entladungsfrequenz der Muskelspindelafferenzen erhöht. Da dieser Effekt durch Physostigmin und Acetylcholin potenziert wurde, schlossen Ganguly et al., daß Oxotremorin Acetylcholin im Überschuß freisetzt. Die Gültigkeit dieser Schlußfolgerung bestätigten und erweiterten kürzlich Ganguly u. Das (1979) durch den Nachweis, daß Oxotremorin am isolierten N. phrenicus der Ratte die Acetylcholinfreisetzung nach elektrischer Reizung dosisabhängig um den Faktor 30 bis 50 steigert, während Atropin diese exzessive Transmitterausschüttung verhindert. Demnach scheint es an motorischen Nervenendigungen präsynaptische muskarinartige Rezeptoren zu geben, die unter Oxotremorin eine erhöhte Freisetzung von Acetylcholin vermitteln.

Unter diesem Gesichtspunkt lassen sich die eigenen Resultate hinreichend interpretieren. Zunächst ist davon auszugehen, daß die korrekt intercolliculär dezerebrierte Katze eine hohe Gamma - Aktivität hat. Bei intakten Ventralwurzeln

bedeutet eine hohe Gamma - Aktivität, daß - cholinerge Impulsübertragung vorausgesetzt - mehr Acetylcholin freigesetzt wird, so daß sich die intrafusale Muskulatur stark kontrahiert und infolgedessen die Entladungsfrequenz der primären Spindelafferenzen hoch ist. Wenn die fusimotorischen Nervenendigungen der Nn. gastr. der Katze ähnliche präsynaptische muskarinartige Rezeptoren wie der N. phrenicus der Ratte besitzen, dann ist es vorstellbar, daß diese Rezeptoren unter Oxotremorin - einem Muskarinagonisten ohne postsynaptische Wirkungen (Das et al., 1978) - in einer Art positiver Rückkopplung eine die Gamma - Aktivität überschreitende Freisetzung von Acetylcholin induzieren. Die primären Spindelafferenzen müßten mit einem Anstieg der Entladungsfrequenz antworten, solange die Ventralwurzeln intakt sind.

Der Gedanke, daß die lokale Freisetzung von Acetylcholin an motorischen Nervenendigungen präsynaptische muskarinartige Rezeptoren aktiviert, die eine weitere Ausschüttung des Transmitters induzieren, könnte auch plausibel machen, warum unter Oxotremorin die Entladungsfrequenz der Ia - Endigungen selbst nach Deefferentierung immer noch relativ hoch ist resp. am isolierten Nerv - Muskel - Präparat sogar ansteigen kann. Die Deefferentierung schaltet zwar die fusimotorische Aktivierung der Muskelspindeln aus, aber sie entzieht den fusimotorischen Endigungen nicht sofort das Acetylcholin. Demnach könnte Oxotremorin - zumindest für eine Weile - über die postulierten präsynaptischen Rezeptoren die Freisetzung von Acetylcholin einleiten und derart sogar bei Nullänge des Muskels (S. 20) eine fusimotorische Aktivierung der Muskelspindeln simulieren.

Das Konzept von präsynaptischen muskarinartigen Rezeptoren an fusimotorischen Nervenendigungen schließt keineswegs aus, daß Oxotremorin auch zentral wirkt. Die monosynaptische Verbindung zwischen den Kollateralen der Alpha - Motoneurone und den Renshaw - Zellen ist zentral und cholinerg (Eccles et al., 1954). Oxotremorin verursacht hier - wahrscheinlich auch über muskarinartige Rezeptoren - eine Potenzierung evozierter und spontaner Entladungen der Renshaw - Zellen, wodurch die Erregbarkeit der Alpha - Motoneurone herabgesetzt wird (Ganguly et al., 1976). Dieses Faktum ist deshalb wichtig, weil in den eigenen Versuchen die Frage auftaucht, warum in einigen Fällen ein tonischer Dehnungsreflex selbst dann ausbleibt, wenn unter Oxotremorin die Entladungsfrequenz primärer Spindelafferenzen beträchtlich ansteigt. Neben den bereits genannten Gründen (S. 22) ist hier daran zu denken, daß unter Oxotremorin ein stärkerer Antrieb der Alpha - Motoneurone über homonyme und synergistische Ia - Afferenzen vielleicht dann nicht durchgreift, wenn der Gegenspieler der Gamma - Spindelschleife, nämlich die rekurrente Hemmung die Oberhand gewinnt. Klinisch könnte sich dieser Zustand als Akinese zeigen.

Zusammengefaßt läßt sich sagen, daß Oxotremorin ein sehr wirksames Mittel ist, um die periphere Reflexmotorik durch Dominanz muskarinartiger Acetylcholin - Wirkungen zu stören. Im Vordergrund steht das Resultat, daß die statische Aktivität der primären Spindelafferenzen ansteigt. Dies ist höchstwahrscheinlich ein peripherer cholinomimetischer Effekt des Oxotremorins. Hierfür gibt es als klinisches Korrelat die

erhöhte statische Aktivität der Muskelspindelafferenzen bei Patienten mit Parkinsonismus (Hagbarth et al., 1970). Ein stärkerer Einstrom von Impulsen aus Ia - Afferenzen in das Rückenmark muß dazu führen, daß posturale Funktionen das Übergewicht erhalten. Das findet im Tierexperiment seinen Ausdruck in der lange dauernden Steigerung des durch Ia - Afferenzen ausgelösten Dehnungsreflexes. Klinisch spiegelt sich die Tonusverschiebung im Parkinson - Rigor wieder, der - wenn man ihn mit der Dezerebrierungsrigidität vergleicht - ursächlich nicht nur auf eine Hyperaktivität des Gamma - Systems, sondern auf sehr verschiedenartige Einflüsse zurückgeführt werden muß, die eher kombiniert als separat wirken (Übersicht bei Granit, 1970; Matthews, 1972). Daß in den hier beschriebenen Experimenten - anders als bei Cleveland et al. (1978) - durch Oxotremorin kein dem Parkinsonismus ähnlicher Tremor ausgelöst wurde, überrascht nicht, weil Tremor mit alternierenden Kontraktionen der Antagonisten einhergeht (Kaada, 1963), die bei den eigenen Experimenten denerviert waren. Die gelegentlich beobachteten Faszikulationen des M. triceps surae nach Oxotremorin könnten Vorläufer eines Klonus sein. Auf jeden Fall weisen sie auf die Möglichkeit hin, daß Oxotremorin posturale Oszillationen induzieren kann, welche die Instabilität eines Regelkreises reflektieren.

5. Zusammenfassung

1. An intervolliculär dezerebrierten Katzen wurde der Einfluß von Oxotremorin auf die statische Entladungsfrequenz primärer Muskelspindelafferenzen und auf den tonischen Dehnungsreflex des M. triceps surae untersucht.

2. Es zeigte sich, daß bei intakten Rückenmarkswurzeln in der Regel die Entladungsfrequenz primärer Spindelafferenzen deutlich nach der Infusion von Oxotremorin ansteigt.

3. Wies das Präparat eine Dezerebrierungsstarre auf, wurde der tonische Dehnungsreflex des M. triceps surae durch Oxotremorin - Infusion erhöht.

4. In zwei Experimenten traten im M. triceps surae nach Oxotremorin - Infusion faszikuläre Zuckungen auf.

5. Auch im Nerv - Muskel - Präparat erhöhte Oxotremorin die Entladungsfrequenz primärer Spindelafferenzen, in einem Fall auch die Muskelspannung.

6. Die vorliegenden Ergebnisse lassen sich erklären, wenn man annimmt, daß Oxotremorin durch eine Beeinflussung präsynaptischer muskarinartiger Rezeptoren an fusimotorischen Nervenendigungen und motorischen Endplatten eine erhöhte Acetylcholin - Ausschüttung bewirkt.

6. Anhang

Tremorin wurde zuerst von Everett et al. (1956a) beschrieben. Es induziert dem Parkinsonismus ähnliche Symptome wie Tremor, Rigidität und Akinesie bei verschiedenen Tierarten, z. B. bei Katzen (Everett et al., 1956b; Nash u. Emerson, 1959; Kaelber u. Hamel, 1960; George et al., 1966), Hunden (Chalmers u. Yim, 1962, Everett et al., 1956a, 1956b; Jurna et al., 1970; George et al., 1966; Tasker u. Kertesz, 1965) und Affen (Everett et al., 1956a, 1956b). Außerdem zeigt es einige vegetative Wirkungen, von denen die parasympathomimetischen wie vermehrter Speichelfluß im Vordergrund stehen.

In der Leber wird Tremorin in einen wesentlich wirkungsvolleren Metaboliten umgewandelt (Kocsis u. Welch, 1960), der schneller als Tremorin dieselben Symptome hervorruft. Dieser Metabolit - von Cho et al. (1961) identifiziert und isoliert - wurde Oxotremorin genannt. An anästhesierten Katzen und Hunden bewirkt Oxotremorin in kleinsten Dosen (6 ng/kg) einen sofortigen und anhaltenden Blutdruckabfall, der bei höheren Dosen von einem negativ chronotropen und negativ inotropen Effekt begleitet wird; außerdem stimuliert es die glatte Muskulatur des Magens genauso stark wie das direkte Parasympathomimetikum Carbachol und erhöht die Speichelproduktion. Alle Wirkungen werden durch die Gabe von Atropin aufgehoben und verringert, nicht aber durch Ganglienblockade oder durch Vagotomie. Das indirekte Parasympathomimetikum Physostigmin steigert die Wirkung von Oxotre-

morin nicht. Aufgrund ihrer Untersuchungen bezeichneten Cho et al. Oxotremorin als starkes muskarinartiges Parasympathomimetikum, das in seinem Wirkungsspektrum auf das autonome Nervensystem den Parasympathomimetika Acetylcholin und Carbachol ähnlich ist. Da Cho et al. keinen Effekt auf die motorische Endplatte feststellten, meinten sie, daß der periphere Angriffspunkt des Oxotremorins die postganglionären cholinergen Synapsen seien.
Später jedoch konnten andere Autoren auch nicotinartige Effekte von Oxotremorin nachweisen. So untersuchten Elmquist u. McIsaac (1966) die Wirkung von Oxotremorin auf das chronisch denervierte Rattendiaphragma. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß Oxotremorin sowohl eine Depolarisation der Muskelendplatten als auch eine Desensibilisierung der Acetylcholinrezeptoren bewirken muß. Ganguly u. Chaudhuri (1970) bestätigten dies anhand von Versuchen an ähnlichen Präparaten. Sie fanden, daß die Wirkung von Oxotremorin ähnlich der von depolarisierenden Muskelrelaxantien sei. Aber sie konnten ihre Ergebnisse nicht allein mit den oben erwähnten Mechanismen erklären. Sie vermuteten eine Freisetzung von Acetylcholin aus präsynaptischen Speichern durch Oxotremorin. Csillik (1964) fand, daß Oxotremorin an postsynaptischen Cytoplasmagebieten der neuromuskulären Synapsen Calcium freisetzt. Diese Freisetzung ähnelte in allen histochemischen Einzelheiten der Wirkung von Acetylcholin. Er kam wie Ganguly et al. zu dem Schluß, daß Tremorin bzw. Oxotremorin eine Acethylcholin - Freisetzung verursachen. Das et al. (1973) bestätigten dies indem sie zeigten, daß Oxotremorin die Ace-

tylcholin - Freisetzung vom Nervus phrenicus der Ratte erhöhte.

Die anfängliche Vermutung von Cho et al. (1962), die Wirkung von Oxotremorin beschränke sich nur auf die postganglionären cholinergen Synapsen, wurde somit widerlegt. Man fand, daß alle peripheren Synapsen beeinflußt werden. Oxotremorin kann aber auch in das Zentralnervensystem durch die Blut - Hirn - Schranke eindringen und eine Reihe motorischer Störungen verursachen. Im folgenden werden zwei Gruppen von Arbeiten besprochen, die sich auf die zentralen Wirkungen von Oxotremorin beziehen. Einmal sollte durch Ausschaltung verschiedener Bezirke des Zentralnervensystems herausgefunden werden, ob höhere Abschnitte des Zentralnervensystems für die durch Oxotremorin bewirkte Tremor- und Rigorentstehung verantwortlich sind. Zum anderen wurde der Einfluß von Oxotremorin auf den Acetylcholin - Gehalt des Gehirns von Versuchstieren untersucht.

Everett et al. (1956a) berichteten, daß dezerebrierte Tiere noch Tremor zeigen. Spinalisierte Tiere dagegen weisen nur oberhalb und nicht unterhalb der Durchtrennungsstelle Tremor auf. In Versuchen mit Katzen schalteten Kaelber u. Hamel (1960) den durch Tremorin verursachten Tremor aus, indem sie das Gehirn in der Gegend des Nucleus Caudatus durchschnitten. Cleveland et al. (1978) konnten bei intercolliculär dezerebrierten Katzen Tremor an den Vorderextremitäten feststellen. George et al. (1965) schalteten bei Ratten Tremor aus, indem sie das Gehirn an der Verbindungsstelle zwischen Mittelhirn und Brücke durch-

trennten. Nash u. Emerson (1959) zeigten an Katzen, daß zwei Wochen nach vollständiger Rückenmarksdurchtrennung Tremor sowohl unterhalb als auch oberhalb der Durchtrennungsstelle wieder auftritt. Chalmers u. Yim (1962) beschrieben, daß bei chronisch spinalisierten Katzen unterhalb der Durchtrennungsstelle Tremor auftaucht, wenn sich die gekreuzten Streckreflexe nach dem spinalen Schock wieder eingestellt haben.

Es wird aus diesen Arbeiten nicht deutlich, inwieweit höhere Abschnitte des Zentralnervensystems an der Tremorentstehung notwendigerweise beteiligt sind. Es besteht aber kein Zweifel, daß Oxotremorin den Acetylcholin - Gehalt im Gehirngewebe von Ratten erhöht (Holmstedt et al., 1963). Ganguly u. Saha (1969) bestätigten dies in ähnlichen Versuchen. Guggenheimer u. Levinger (1975) zeigten an der Katze, daß nach Perfusion der Liquorräume mit Oxotremorin der Acetylcholin - Gehalt in der Perfusionsflüssigkeit ansteigt. Der erhöhte Acetylcholin - Gehalt sowohl im Gehirngewebe als auch in der Perfusionsflüssigkeit könnte an einem verringerten Abbau oder einer vermehrten Synthese von Acetylcholin liegen. Holmstedt et al. (1964) stellten zwar keinen Effekt von Oxotremorin auf die Cholinacetylase, aber eine Hemmung der Acetylcholinesterase fest. Nordberg (1977) untersuchte an Mäusen den Effekt von Oxotremorin auf die Acetylcholin - und Cholinkonzentration und die Umwandlung von radioaktivem Cholin in verschiedenen Abschnitten des Gehirns. Dabei erhöhte sich die Konzentration von Acetylcholin im Cortex und Hippocampus. Die Synthese von Acetylcholin war in allen Gehirnabschnitten herabgesetzt. Prämedika-

tion mit Atropin verhinderte alle Oxotremorin - Effekte. Cox u. Potkonjak (1970) fanden zwar, daß Oxotremorin den Acetylcholingehalt des Gehirns der Ratte erhöht, aber ihre Versuche brachten ihnen keinen Hinweis, daß dafür eine vermehrte Acetylcholin - Ausschüttung an den Synapsen verantwortlich ist.

7. Literaturverzeichnis

Barbeau, A.:
The pathogenesis of Parkinson's disease: A new hypothesis
Canad. Med. Ass. J. 87, 802 - 807 (1962)

Barbeau, A.:
Some biochemical disorders in Parkinson's disease: A review
J. Neurosurg. 24 Suppl. 2, 162 - 164 (1966)

Barbeau, A., McDowell, F.H. (eds.):
L-DOPA and Parkinsonism.
F.A. Davis Comp., Philadelphia, 1970

Calne, D.B.:
Parkinsonism.: Physiology, Pharmacology and Treatment
Edward Arnold Ltd., London 1970

Chalmers, R.K., Yim, G.K.W.:
Tremorine tremor in chronic spinal rats
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 109, 202 - 205 (1962)

Chalmers, R.K., Yim, G.K.W.:
Spinal actions of tremorine in the dog
Arch. int. Pharmacodyn. 145, 322 - 333 (1963)

Cho, A.K., Haslett, W.L., Jenden, D.J.:
The identification of an active metabolite of tremorine
Biochem. Biophys. Res. Commun. 5, 276 - 279 (1961)

Cho, A.K., Haslett, W.L., Jenden, D.J.:
The peripheral actions of oxotremorine, a metabolite of tremorine
J. Pharmacol. exp. Ther. 138, 249 - 257 (1962)

Cleveland, S., Ross, H-G., Ganguly, D.K., Kuschmierz, A. und Haase, J.:
Generation of tremor in intercollicular dezerebrate cats by oxotremorine
Pflügers Arch. Suppl. 373, 71 (1978)

Cox, B., Potkonjak, D.:
Effects of drugs on tremor and increase in brain acetylcholine produced by oxotremorine in the rat
Br. J. Pharmacol. 38, 171 - 180 (1970)

Csillik, B.:
Tremorine: Its peripheral action on striated muscle
Science 164, 765 - 766 (1964)

Das, M., Ganguly, D.K., Vedasiromoni, J.R.:
Enhancement by oxotremorine of acetylcholin release from the rat phrenic nerve
Br. J. Pharmacol. 62, 195 - 198 (1978)

Eccles, J.C., Fatt, P., Koketsu, K.:
Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway from motor - axon collaterals to motoneurones
J. Physiol. (Lond.) 126, 524 - 562 (1954)

Eldred, E., Granit, R., Merton, P.A.:
Supraspinal control of the muscle spindles and its significance
J. Physiol. (Lond.) 122, 485 - 523 (1953)

Elmquist, D., McIsaac, R.J.:
Oxotremorine at the neuromuscular junction
Europ. J. Pharmacol. 1, 11 - 14 (1966)

Everett, G.M., Blockus, L.E., Shepperd, I.M.:
Tremor induced by oxotremorine and its antagonism by anti - Parkinson drugs
Science 124, 79 (1956)

Everett, G.M., Blockus, L.E., Shepperd, I.M., Toman, J.E.P.:
Production of tremor and a Parkinson - like syndrome by 1 - 4 - dipyrrolidino - 2 - butyne, "Tremorine"
Fed. Proc. 15, 420 - 421 (1956)

Fackler, K., Ross, H-G., Cleveland, S., Haase, J.:
Oxotremorine: Effect on muscle spindle afferent discharge and stretch reflex
Pflügers Arch. Suppl. 368, R35 (1977)

Foerster, O.:
Resection of the posterior nerve roots of spinal cord
Lancet 2, 76 - 79 (1911)

Ganguly, D.K., Chaudhuri, S.K.:
Neuromuscular pharmacology of oxotremorine
Europ. J. Pharmacol. 11, 84 - 89 (1970)

Ganguly, D.K., Das, M.:
Effects of oxotremorine demonstrate presynaptic muscarinic and dopaminergic receptors on motor nerve terminals
Nature 278, 645 - 646 (1979)

Ganguly, D.K., Nath, D.N., Ross, H-G., Vedasiromoni, J.R.:
Rat isolated phrenic nerve - diaphragma preparation for pharmacological study of muscle spindle afferent activity: Effect of oxotremorine
Br. J. Pharmacol. 64, 47 - 52 (1978)

Ganguly, D.K., Ross, H-G., Haase, J., Cleveland, S.:
Effect of oxotremorine on the response of antidromically activated Renshaw cells in decerebrate cats
Exp. Brain Res. 25, 35 - 43 (1976)

Ganguly, D.K., Saha, L.:
Effect of oxotremorine on acetylcholin content of brain and peripheral tissues in rats
Ind. J. exp. Biol. 7, 176 - 177 (1969)

Ganguly, D.K., Saha, L.:
Pressor response to oxotremorine in atropinized rats
Experientia 28, 1458 (1972)

George, R., Haslett, W.L., Jenden, D.J.:
The central action of metabolite tremorine
Life Sci. 8, 361 - 363 (1962)

George, R., Haslett, W.L., Jenden, D.J.:
The production of tremor by cholinergic drugs: central sites of action
Int. J. Pharmacol. 5, 27 - 34 (1966)

Granit, R.:
Self - Activation of Muscle Spindles in the Precollicular Cat
In: Modern Neurology (ed. Locke, S.) S. 115 - 120
Boston: Little, Brown u. Co.

Granit, R.:
The Basis of Motor Control
London and New York: Academic Press 1970

Guggenheimer, E.H., Levinger, I.M.:
The effect of oxotremorine on the acetylcholine output from the CSF Containing Spaces
Experientia 31, 88 - 89 (1975)

Hagbarth, K-E., Hongell, A., Wallin, G.:
Parkinson's disease: Afferent muscle nerve activity in rigid patients
Acta Soc. Med. uppsal. 75, 70 - 76 (1970)

Hassler, R.:
Physiopathology of Rigidity
In: Parkinson's Disease Vol. 1
Lead of Statements (Siegfried, J. ed.) pp. 19 - 45
Bern, Stuttgart, Vienna: H. Huber Publ. 1972

Holmstedt, B., Lundgren, G.:
Tremorigenetic agents and brain acetylcholine
Oxford: Pergamon Press 1964

Holmstedt, B., Lundgren, G., Sundwall, A.:
Tremorine and atropine effects on brain acetylcholine
Life Sci. 2, 731 - 736 (1963)

Hunt, C.C.:
Relation of function to diameter in afferent fibers of muscle nerves
J. gen. Physiol. 38, 117 - 131 (1954)

Jurna, I., Nell, T., Schreyer, I.:
Motor disturbance induced by tremorine and oxotremorine
Naunyn - Schmiedebergs Arch. Pharmak. 267, 80 - 89 (1970)

Kaada, B.R.:
The pathophysiology of parkinsonian tremor, rigidity and hypokinesia
Acta neurol. scand. Suppl. 39, 41 - 51 (1963)

Kaelber, W.W., Hamel, E.G.:
Drug (termorine) - induced tremor in the cat
Arch. Neurol. (Chic.) 2, 338 - 340 (1960)

Klawans:
The Pharmacology of Parkinsonism
Nerv. Syst. 29, 805 - 816 (1968)

Matthews, B.H.C.:
Nerve endings in mammalian muscle
J. Physiol. (Lond.) 78, 1 - 33 (1933)

Matthews, P.B.C.:
Mammalian Muscle Receptors and their Central Action
Edward Arnold (Publ.) Ltd.
London 1972

Matthews, P.B.C., Rushworth, G.:
The selective effect of procain on the stretch reflex and tendon jerk of soleus muscle when applied to its nerve
J. Physiol. (Lond.) 135, 245 - 262 (1957a)

Matthews, P.B.C., Rushworth, G.:
The relative sensitivity of muscle nerve fibres to procain
J. Physiol. (Lond.) 135, 263 - 269 (1957b)

Matthews, P.B.C., Rushworth, G.:
The discharge from muscle spindles as an indicator of gamma efferent paralysis by procain
J. Physiol. (Lond.) 140, 421 - 426 (1958)

Nash, J.B., Emerson, G.A.:
Studies on the mode of action of tremorine (1,4 - dipyrrolidone - 2 - butyne)
Fed. Proc. 18, 426 (1959)

Nordberg, A.:
Effekt of oxotremorine on the apparent regional turnover of acetylcholine in mouse brain
J. Neurophysiol. 30, 383 - 389 (1977)

Pollock, L.J., Davies, L.:
Muscle tone in parkinsonian states
A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat. 23, 303 - 319 (1930)

Rusworth, G.:
Spasticity and rigidity: an experimental study and review
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 23, 99 - 118 (1960)

Rushworth, G.
The gamma - system in Parkinsonism
Internat. J. Neurol. 2, 34 - 50 (1961)

Rushworth, G.:
Some aspects of the pathophysiology of spasticity and rigidity
Clin. Pharmacol. Therap. 5, 828 - 836 (1964)

Smith, C.M.:
Neuromuscular pharmacology: Drugs and muscle spindles
Ann. Rev. Pharmacol. 3, 223 - 242 (1963)

Tasker, R., Kertesz, A.:
The physiology of tremorine - induced tremor
J.Neurosurg. 22, 449 - 456 (1965)

Walshe, F.M.R.:
Observations on the nature of the muscular rigidity of paralysis agitans, and its relationship to tremor
Brain 47, 159 - 177 (1924)

Welch, R.M., Kocsis, J.J.:
Activation of tremorine by liver
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 107, 731 - 734 (1961)

LEBENSLAUF

26. August 1954:	Geboren als erster Sohn von A. Fackler und Anni Fackler geb. Naß
1960 - 1969 :	Besuch der Volksschule und der ersten Klassen des Gymnasiums in Ludwigshafen/Rhein
1969 - 1972 :	Besuch der Deutschen Schule in Istanbul
Juni 1972 :	Abitur an der Deutschen Schule in Istanbul
ab 1972 :	Studium der Zahnmedizin in Düsseldorf
April 1975 :	Physikum
Juni 1978 :	Bestallung als Zahnarzt
1978 - 1979 :	Assistent an der Westdeutschen Kieferklinik
ab 1979 :	Studium der Philosophie und Geschichte an der Universität Düsseldorf

Von Oktober 1975 bis November 1979 Arbeit an der Dissertation im II Physiologischen Institut der Universität Düsseldorf unter Prof. Dr. J. Haase